

新生児持続性肺高血圧症の動物実験モデル作製に関する検討 -妊娠後期胎仔羊をもちいて-

| | |
|-----|---|
| 著者 | 小原 敏生 |
| 号 | 2010 |
| 発行年 | 1988 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/20211 |

論文内容要旨

〔目 的〕

新生児持続性肺高血圧症 (Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn; PPHN) は出生にともなう急激な血行動態の変化の過程で肺血管床の胎外環境への適応が障害された結果生ずる病態で、重症例に対する有効な治療が未だ確立されていない。本研究では重症PPHN死亡例の剖検肺における肺血管床の病理組織学的特徴を明らかにし、PPHNの動物実験モデルを作製する目的で妊娠後期胎仔羊に Indomethacin を負荷して胎仔動脈管を収縮させ胎仔肺高血圧症として肺血管床に圧負荷を加え新生仔の肺動脈圧を測定すると共に肺動脈を組織計測し臨床例の組織変化と対比して実験モデルとなりうるかを検討した。

〔材 料 と 方 法〕

1) 臨床例；東北大学医学部附属病院病理部に保存されている新生児剖検肺を用いて、心肺を直接の死因としない3例 (A群)、胎児仮死の既往があり大量胎便吸引症候群にPPHN合併した5例 (B群)、胎児仮死の既往のないPPHNの3例の三群に分け検討した。病理組織計測の方法は諏訪らの方法で肺動脈の内弾性板を正円に伸展させた状態を基準として中膜の厚さ (D) と半径 (R) を測定した。さらに、高橋らの方法で中膜保有動脈枝の各外径 (ED) 毎の密度 (NA) を求めた。2) 動物実験；妊娠羊 (在胎 120-130 日) を開腹し胎仔の頸動静脈、肺動脈にカニューレションした。肺動脈圧、上行大動脈圧、心拍数、上行大動脈血ガス分析値をパラメータとして測定した。術後3日以降 (在胎 125-130 日) に母羊に Indomethacin 1mg/kg 投与し 24-36 時間後より胎仔に 0.2mg/kg 投与し 24-36 時間毎に3回繰り返した。在胎 135-140 日に帝王切開を施行して出生させ新生仔の血行動態を測定した。血行動態測定後 (生後 5.2 ± 1.0 時間) 屠殺し病理組織の検討を行った。対照群としてカニューレション手術し負荷せず出生した新生仔 (在胎 135-140 日) を用いた (出生後 4.2 ± 2.4 時間)。対照群は4頭、負荷群は3頭であった。病理組織学的方法是臨床例と同じ方法を用いた。

〔結 果 と 考 察〕

1) 臨床例；中膜保有動脈枝はB群、C群ではA群には認められない呼吸細気管支より末梢の領域にも存在した。中膜の厚さ・半径比 (D/R) とRに関して片対数座標上にRを対数スケールにとってプロットしてみると三群ともに屈折する直線への回帰を示しその傾きは屈折点よりRの大きい領域では0に等しく小さな領域では負の値をとった。呼吸細気管支レベル、屈折点での

Rは差がないので群間でR 17.5 μ , 100 μ のD/R値を比較した。R 17.5 μ でB群, C群はA群より有意に高値を示した ($P < 0.05$)。NA'をEDに対してヒストグラムで表してみると三群ともに二峰性を示した。ED 100 μ を境に大きい領域と小さい領域に分けてNA'を比較すると, 小さい領域ではB群, C群で増加傾向を示した。大きい領域では差がなかった。これらのことから, 肺血管床の構築の差は認められず, 重症PPHNの病理組織学的特徴は末梢領域の中膜の肥厚と中膜保有枝のこの領域への延長であると結論された。胎児肺ではこの領域が血管抵抗の調節領域であり胎内での負荷はこの領域に加わると推測された。2) 動物実験モデルでの検討 ; (1) 血行動態 ; 母羊, 胎仔の Indomethacin 負荷により胎仔動脈管が収縮し胎仔肺動脈・上行大動脈圧較差は有意の上昇を示し肺動脈圧は著明に上昇した ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。しかし, 胎内で肺高血圧にさらされた新生仔の肺血管床を肺動脈圧・上行大動脈圧比の時間的推移で評価すると出生後3-4時間で0.5まで低下し, 血行動態上のPPHNの特徴を示さなかった。(2) 病理組織学的検討 ; 中膜保有動脈枝は対照群, 負荷群ともに呼吸細気管支のレベルにとどまっていた。D/RとRは臨床例と同様に屈折する直線への回帰をしめた。呼吸細気管支のレベル, 屈折点でのRに差は認められずR 10 μ , 80 μ にてD/Rの値を対照群, 負荷群で比較すると有意に負荷群で大きかった ($P < 0.05$)。臨床例と同様にED 100 μ 以下の領域でNA'は負荷群で増加する傾向を示した。これらのことは, 臨床例でしめされた基本的な病理組織学的特徴を再現するものと考えられた。また, NA'はEDとの関係で二峰性を示しヒトと同様であり実験動物としても適切であると考えられた。

〔 結 論 〕

1) Indomethacin 負荷により作製された肺動脈中膜肥厚モデルはPPHNの病理学的特徴を持っていた。2) 臨床例と中膜を保有する領域に差を認めたが, これは胎内での負荷刺激の程度, 時間的長さの違いである可能性が推察された。3) 血行動態上でPPHNの特徴を再現できなかったことからPPHNの病態の発現には病理組織の変化に加えて分娩時の低酸素血症などの付加因子が重要である可能性が考えられた。4) 実験モデルの肺動脈のこうした付加因子に対する反応性を検討することにより新たな治療法を確立できるものと期待された。

審 査 結 果 の 要 旨

新生児持続性高血圧症（PPHN）は出生にともなう急激な血行動態の変化の過程で肺血管床の胎外環境への適応が障害された結果生ずる病態で、重症例に対する有効な治療が未だ確立されていない。本研究は重症PPHN死亡例の剖検肺における肺血管床の組織学的特徴を明らかにし、PPHNの動物実験モデルを作製する目的で、妊娠後期胎仔羊にIndomethacinを負荷して胎仔動脈管を収縮させ胎仔肺高血圧症として肺血管床に圧負荷を加え新生仔の肺動脈圧を測定すると共に肺動脈を組織計測し臨床例の組織変化と対比して実験モデルとなりうるかを検討したものである。

1)臨床例；東北大学医学部附属病院病理部に保存されている新生児剖検肺を用いて、心肺を直接の死因としない3例（A群）、胎児仮死の既往があり大量胎便吸引症候群にPPHN合併した5例（B群）、胎児仮死の既往のないPPHNの3例の三群に分け検討した。2)動物実験；妊娠羊（在胎120-130日）を回復し胎仔の頸動静脈、肺動脈にカニューレションした。肺動静圧、上行大動脈圧、心拍数、上行大動脈血ガス分析値をパラメータとして測定した。術後3日以降（在胎125-130日）に母羊にIndomethacin 1 mg/kg投与し24-36時間毎に3回繰り返した。在胎135-140日に帝王切開を施行して出生させ新生仔の血行動態を測定した。血行動態測定後（生後 5.2 ± 1.0 時間）屠殺し病理組織の検討を行なった。

1)臨床例；中膜保有動脈枝はB群、C群ではA群では認められない呼吸細気管支より末梢の領域にも存在した。中膜の厚さ・半径比（ D/R ）と半径（ R ）に関して片対数座標上に R を対数スケールにとってプロットしてみると三群ともに屈折する直線への回帰を示しその傾きは屈折点より R の大きい領域では0に等しく小さな領域では負の値をとった。呼吸細気管支レベル、屈折点での R は差がないので群間で $R1.75 \mu$ 、 100μ の D/R 値を比較した。 $R17.5 \mu$ でB群、C群はA群より有意に高値を示した（ $P < 0.05$ ）。これらのことから、肺血管床の構築の差は認められず、重症PPHNの病理組織学的特徴は末梢領域の中膜の肥厚と中膜保有枝のこの領域への延長であると結論された。2)動物実験モデルでの検討；(1)血行動態；母羊、胎仔のIndomethacin負荷により胎仔動脈管が収縮し胎仔肺動脈・上行大動脈圧較差は有意の上昇を示し肺動脈圧は著明に上昇した（ $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ ）。しかし、胎内で肺高血圧にさらされた新生仔の肺血管床を肺動脈圧・上行大動脈圧比の時間的推移で評価すると出生後3-4時間で0.5まで低下し、血行動態上のPPHNの特徴を示さなかった。

本研究は新生児持続性肺高血圧症に関し有意義な知見を加えたものであり、医学博士の授与に値するものと評価された。